



(19)

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 614 911 B1

(12)

FASCICULE DE BREVET EUROPEEN

(45) Date de publication et mention
de la délivrance du brevet:
28.04.1999 Bulletin 1999/17

(51) Int. Cl.⁶: **C07K 5/06, A61K 38/05**(21) Numéro de dépôt: **94400331.8**(22) Date de dépôt: **15.02.1994**

(54) Composés à groupe sulfamoyle et amidino, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant

Verbindungen mit einer Sulfonamid- und einer Amidinogruppe, ihr Herstellungsverfahren und sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen

Compounds having a sulfonamide and an amidine group, process for preparation and pharmaceutical compositions comprising them

(84) Etats contractants désignés:
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL
PT SE**

- Valette, Gérard
F-31120 Lacroix Falfarde (FR)

(30) Priorité: **15.02.1993 FR 9301686**

(74) Mandataire: **Le Guen, Gérard et al
CABINET LAVOIX
2, place d'Estienne d'Orves
75441 Paris Cédex 09 (FR)**

(43) Date de publication de la demande:
14.09.1994 Bulletin 1994/37

(56) Documents cités:
**EP-A- 0 236 163 WO-A-91/08223
WO-A-92/16549**

(73) Titulaire: **SANOFI**

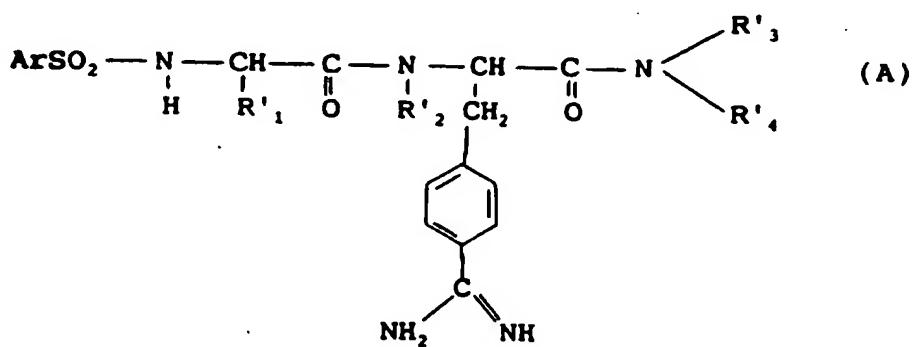
Description

[0001] La présente invention concerne de nouveaux composés comportant simultanément notamment un groupe sulfonyle substitué et un groupe amidino, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant.

[0002] Ces composés ont en particulier une certaine affinité pour les récepteurs biologiques du neuropeptide Y, NPY, présents dans les systèmes nerveux central et périphérique.

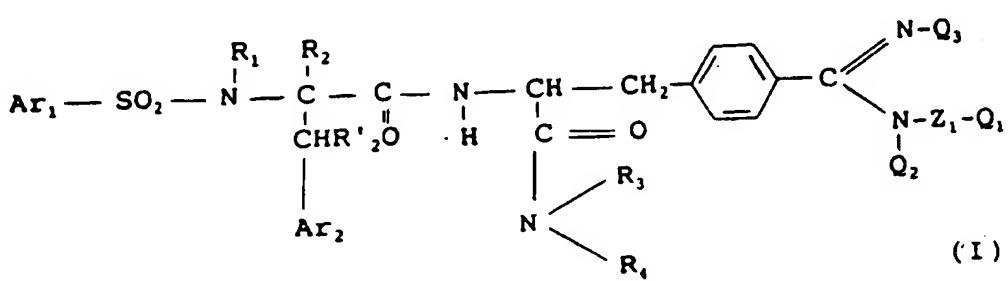
[0003] Le neuropeptide Y n'a été mis en évidence qu'il y a une dizaine d'années, et on connaît actuellement très peu d'agonistes ou d'antagonistes de ses récepteurs qui ne soient pas des polypeptides dont l'utilisation en thérapeutique n'est pas simple, notamment à cause de leur dégradation dans le tractus gastro-intestinal; une revue récente dans Drugs of the Future 17 (1) 39-45 (1992) cite la benextramine, un phosphate d'inositol et un antihistaminique dérivé de guanidinoalkyl-imidazole.

[0004] Des composés de structure proche de celle des composés de l'invention ont été décrits dans EP-A-0 236 163 et EP-A-0 236 164; ils répondent à la formule A :



30 dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄ sont notamment des alkyles ou des phényles. Ces composés sont des anticoagulants et des antithrombotiques, de telle sorte que ce document ne pouvait pas suggérer l'activité des présents composés.

[0005] Les composés de l'invention répondent à la formule I :



dans laquelle

50 Ar₁ représente naphtyle, phényle, quinolyle ou isoquinolyle éventuellement substitués par Cl, F, (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alkoxy, hydroxyle ou (C₁-C₄)dialkylamino;

Ar₂ représente phényle ou thiényle éventuellement substitués, par Cl, F, (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alkoxy ou hydroxyle; R₁, R₂ et R_{2'} représentent indépendamment l'un de l'autre H ou alkyle;

ou R₁ ne représente rien et N est lié à Ar₂, et éventuellement R₂ et R_{2'} forment une double liaison ; ou R₁ ou R₂ est lié à Ar₂ et représente alkylène en (C₁, C₂ ou C₃);

R₃ et R₄ identiques ou différents, représentent H, alkyle ou forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle saturé en C₅ à C₇ choisi parmi pyrrolidine, pipéridine et hexahydroazépine ;

Z₁ représente alkylène en C₁ à C₁₂, interrompu ou prolongé éventuellement par cycloalkyle en C₅ à C₇ ou phényle; Q₁ représente méthyle, phényle éventuellement substitué, amino, alkoxy carbonylamino, alkylamino, dialkylamino,

un groupe amino hétérocyclique saturé en C₅ à C₇, amidino, alkylamidino, guanidino, alkylguanidino, pyridyle, imidazolyde, pyrimidinyle, indolyle, hydroxy, alkoxy, alkoxy carbonyle en C₂ à C₈, amino (C₁-C₄)alkyl-N-(C₁-C₄)alkylamino ou carbamoyle;

Q₂ représente H ou alkyle;

5 Q₃ représente H ou (C₁-C₄)alkyle; ou Q₁ et Q₃ sont liés pour former un hétérocycle et représentent ensemble un alkylène en C₂ ou C₃, tandis que

Z₁ ne représente rien,

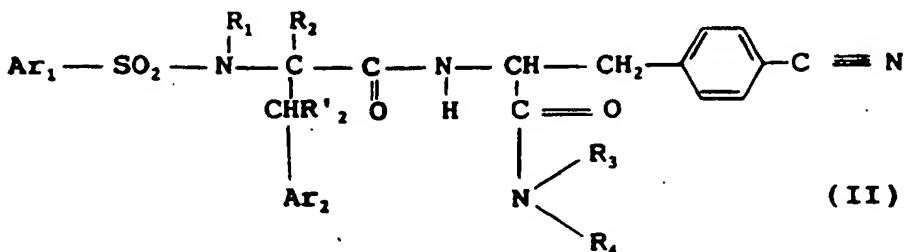
et les sels d'addition de ces composés avec des acides.

10 [0006] Les groupes alkyles et alkoxy, linéaires ou ramifiés sont en C₁ à C₄ sauf mention contraire ; les groupes amino hétérocycliques saturés peuvent être pyrrolidinyle, pipéridino, morpholino, pipérazinyle, alkyl-4 pipérazinyle. Les phényles, sauf mention contraire, peuvent être substitués par Cl, F, alkyle en C₁ à C₄ ou alcoxy en C₁ à C₄, un hydroxyle.

[0007] Les sels sont en général préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables mais les sels d'autres acides utiles à la purification ou l'isolement de produits de formule I font aussi partie de l'invention.

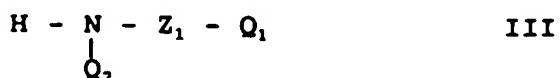
15 [0008] Les composés de formule I comprennent en général 2 carbones asymétriques et les 4 énantiomères purs ainsi que leurs mélanges en proportions quelconques sont objets de l'invention.

[0009] Les composés selon l'invention peuvent être préparés à partir des composés de formule II :



30 par des procédés dont les principes sont connus, que l'homme du métier sera à même d'adapter à la réactivité et à la solubilité des produits mis en oeuvre.

[0010] De nombreux procédés de synthèse des amidines sont décrits dans l'ouvrage "The chemistry of amidines and imidates" D.G. Neilson Ed Saul Patai; Wiley & Sons - p. 389-394 (1975). En général le nitrile est transformé en sel d'imide par action d'un alcool en milieu acide fort, dans une réaction dite de Pinner, et cet imidoester, éventuellement sous forme libre, est mis à réagir avec l'amine de formule III :

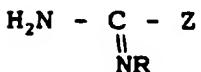


45 dans un solvant polaire non réactif, de préférence dans un alcool, à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant.

[0011] La plupart de ces amines (III) sont connues et les produits nouveaux peuvent être préparés en appliquant des principes et méthodes bien connus de l'homme du métier. Par exemple, pour les dérivés dans lesquels Q₁ est un imidazolyde, on se référera à US-3,881,016 et à Synth. Communic. 17, 223-227 (1987) ou lorsque Q₁ est un groupe t-butoxycarbonylamino à Synth. Communic. 20 (16), 2559-2564 (1990).

50 [0012] Les composés de formule I dans laquelle Q₁ représente NH₂ ou alkylamino peuvent être préparés par hydrolyse des composés de formule I dans laquelle Q₁ est un groupe t-butoxycarbonylamino.

[0013] On peut préparer les composés de formule I dans lesquels Q₁ représente un groupe guanidino, substitué ou non, par action sur le composé dans lequel Q₁ = NH₂, d'un composé de formule

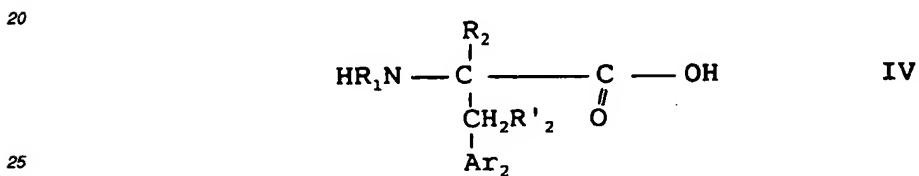


5

dans lequel R représente H ou alkyle et Z représente un nucléofuge, tel que SO_3H , par exemple dans les conditions décrites dans Tetrahedron Letters 3183-3186 (1988) avec l'acide aminoimino méthane sulfonique ; l'acide N-méthylamino iminométhanesulfonique peut être obtenu comme décrit dans J. Org. Chem. 51 1882 (1986).

10 [0014] Les composés de formule I dans lesquels la fonction amidine est comprise dans un hétérocycle peuvent être préparés de façon connue en soi par action d'une diamine $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$ dans laquelle n est 2 ou 3 sur l'imidoester, éventuellement par action d'une diamine dont l'une des fonctions est protégée par un groupement labile qui sera éliminé avant la cyclisation.

15 [0015] Un certain nombre de procédés de préparation des nitriles de formule II dans laquelle Ar_1 est naphtyle, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}'_2=\text{H}$ sont décrits dans EP-A-0 236 163 et on pourra s'y référer, notamment pour préparer les énantiomères purs à partir de chaque stéréoisomère pur de la 4-cyanophénylalanine dont la fonction acide carboxylique sera bloquée, éventuellement, sous forme d'amide substituée par R_3 et R_4 comme dans la formule I ; on fera réagir sur ce composé l'alpha-aminoacide de formule IV:



dont le groupe amino sera préalablement protégé soit sous forme de sulfamoyle $\text{Ar}_1-\text{SO}_2-\text{N}^+$ comme dans la formule I, soit par un groupe labile, tel que t-butoxycarbonyle, qui sera éliminé après la condensation, de façon classique par action d'un acide fort anhydre.

30 [0016] On trouve aussi dans les nombreuses publications concernant la chimie des peptides et notamment dans : The Peptides. Ed. E. Cross et J. Meienhofer vol. 1, 65-104 (1979) - Acad. Press., des procédés de préparation d'amides par réaction d'un groupe carboxylique et d'un groupe amino, portés par 2 carbones asymétriques, sans racémisation autour de l'un quelconque de ces carbones.

35 [0017] En général, ces réactions ont lieu à des températures comprises entre 0 et 40°C, dans un solvant inerte tel que dichlorométhane, acetonitrile, tétrahydrofurane ou diméthylformamide, en présence d'au moins un équivalent d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine ou de préférence, en présence de N-éthylmorpholine.

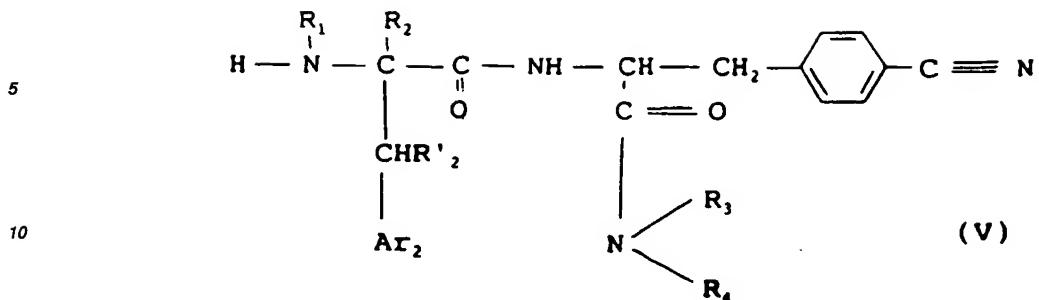
[0018] Le groupe sulfamoyle



peut être obtenu de façon classique, par action d'un sulfo-chlorure $\text{Ar}_1-\text{SO}_2-\text{Cl}$ en présence d'une base, éventuellement en milieu biphasique en présence d'un catalyseur de transfert de phase, soit sur l'alpha-acide IV ou un ester d'alkyle correspondant, soit sur le nitrile de formule V :

50

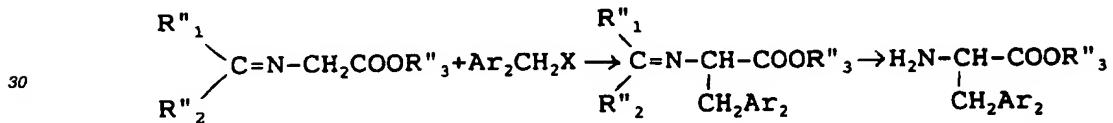
55



[0019] Lorsque R₁ est différent de H, les nitriles II peuvent être obtenus par action de R₁X sur le sulfonamide II dans lequel R₁ est H, en présence d'une base, X représentant un atome d'halogène ou un groupe sulfonate.

[0020] Les alpha-aminoacides de formule IV ou les esters aliphatiques correspondants sont des composés connus ou peuvent être préparés par des procédés analogues à ceux utilisés pour les dérivés connus. On peut se référer notamment à J.P. Greenstein et M. Winitz dans *Chemistry of the Amino Acids*; J. Wiley and Sons, Inc. ed, 1961, p. 697 à 714, p. 2693 à 2770, à G.C. Barrett dans *Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*, Chapman and Hall Ltd ed., 1985, p. 246 à 353.

[0021] Par exemple, lorsque R'₂ = H par l'intermédiaire d'une base de Schiff comme décrit dans *Synthesis* 313-315 (1984), selon le schéma réactionnel :



35 dans lequel R''₁ et R''₂, représentent des noyaux phényles, R''₃ représente alkyle et Ar₂ a la même signification que dans la formule I.

[0022] On peut obtenir les alpha-aminoacides de formule IV dans lesquels R₂ est différent de H par une variante de la méthode précédente. La base de Schiff est alkylée successivement par Ar₂CH₂X puis par R₂X en opérant dans le THF avec une base telle qu'un alcoolate alcalin entre -70° et 25°C.

40 [0023] Pour obtenir les aminoacides de formule IV, ou les esters correspondants sous forme de l'un des énantiomères pur, on peut effectuer des recristallisations fractionnées d'un sel du racémique avec un acide ou une base optiquement active, selon une technique dont le principe est bien connu; on peut aussi séparer l'un des énantiomères d'un ester racémique d'un aminoacide de formule IV sous forme de l'aminoacide correspondant, en effectuant une hydrolyse enzymatique du mélange racémique avec une enzyme stéréosélective telle que l'alpha-chymotrypsine, méthode décrite notamment dans *Journal of Biochemistry* 19, 877-881 (1971).

[0024] Les sels des composés de formule I sont préparés par action des acides choisis, sur l'amidine de formule I, dans un solvant; les sels obtenus sont isolés après distillation du solvant ou addition d'un non solvant pour les précipiter.

50 [0025] Les composés de formule I et leurs sels pharmaceutiquement acceptables se fixent sur les récepteurs biologiques du neuropeptide Y, (NPY), peptide de 36 acides aminés dont les activités physiologiques sont multiples, notamment dans le système nerveux central ou cardiovasculaire. Le NPY contrôle l'activité psychomotrice, l'anxiété, la sédation, c'est un stimulant de la prise de nourriture; il intervient dans la dépression, les processus de mémorisation, certains comportements sexuels et l'épilepsie; il inhibe la sécrétion d'insuline, de glucagon et d'hormone lutéinisante; il agit au niveau du rein et notamment sur le système rénine-angiotensine; enfin, c'est un vasoconstricteur puissant. On peut se référer à une revue publiée dans *Drugs of the Future* 17 (1) 39-45 (1992) qui mentionne aussi des activités thérapeutiques potentielles des antagonistes du NPY.

55 [0026] L'affinité des composés de l'invention pour les récepteurs du NPY peut être mise en évidence, *in vitro*, en utilisant la méthode décrite par Unden et Coll. dans *Eur. J. Biochem* 145 525-530 (1984) sur des membranes de cortex

de rat; dans ces conditions, les composés de l'invention exemplifiés dans ce qui suit ont des IC_{50} (concentration inhibitrice de 50% de la liaison du NPY à son récepteur) comprises entre 10 nM et 10 μ M, tandis que celle du NPY est de 0,5 nM.

[0027] Les composés affins peuvent être agonistes ou antagonistes de l'action du peptide NPY sur son récepteur.

5 [0028] L'activité antagoniste du NPY peut être démontrée en appliquant la méthode décrite dans Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 64 453-455 (1947) chez le rat amyébé; dans ces conditions, l'administration de NPY a un effet hypertenseur qui est diminué voire supprimé lorsque les animaux sont traités par un antagoniste de l'invention.

[0029] Pour les composés ayant une forte affinité pour les récepteurs, on a mesuré des DI_{50} de quelques μ g/kg lors de perfusions i.v. de 10 μ g/kg de NPY.

10 [0030] Actuellement on ne connaît pas d'antagoniste spécifique, de grande affinité et compétitif et les composés selon l'invention sont particulièrement intéressants ; ils pourront être utilisés avantageusement comme antihypertenseurs ou pour le traitement de l'angine de poitrine notamment pour leur activité vasodilatatrice, ou pour lutter contre les vasospasmes coronaires et cérébraux, ainsi que dans le traitement de l'athérosclérose et de l'insuffisance cardiaque. Ces composés pourront aussi être utiles comme agents anorexi-gènes, antidépresseurs, tranquillisants, pour diminuer 15 l'anxiété ou réguler certains troubles du comportement sexuel. Ils présenteront aussi un réel intérêt dans le traitement de l'inflammation, de l'allergie, de certains désordres gastro-intestinaux, tels que la maladie de Crohn ou le contrôle de la prise de nourriture, ou encore dans celui des surcharges graisseuses, étant donné leur activité lipolytique ; ce sont aussi des immunomodulateurs. Ils pourront être utilisés dans toutes les pathologies ou désordres NPY dépendants.

20 [0031] Ainsi, l'invention concerne aussi les compositions pharmaceutiques comprenant comme principe actif l'un des énantiomères des composés de formule I, l'un de leur mélange ou les sels de ceux-ci avec un acide pharmaceutiquement acceptable, ainsi qu'un excipient convenable pour une administration par voie orale, injectable ou transdermique. Les doses journalières seront fonction de la pathologie à traiter et du malade.

[0032] La présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant une dose efficace d'un composé selon l'invention ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable et des excipients convenables.

25 [0033] Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité.

[0034] Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, les principes actifs de formule (I) ci-dessus, ou leurs sels éventuels, peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intranasale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les formes d'administration rectale. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, pommades ou lotions.

30 [0035] Afin d'obtenir l'effet prophylactique ou thérapeutique désiré, la dose de principe actif peut varier entre (0,01 et 50 mg) par kg de poids du corps et par jour.

[0036] Chaque dose unitaire peut contenir de 0,5 à 1000 mg de préférence de 1 à 500 mg, d'ingrédients actifs en combinaison avec un support pharmaceutique. Cette dose unitaire peut être administrée 1 à 5 fois par jour de façon à administrer un dosage journalier de 0,5 à 5000 mg, de préférence de 1 à 2500 mg.

35 [0037] Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, d'un dérivé cellulosoïque, ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité pré-déterminée de principe actif.

40 [0038] On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

[0039] Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir ou pour l'administration sous forme de gouttes peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

45 [0040] Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

[0041] Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température, rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthyléneglycols.

50 [0042] Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propyléneglycol ou le butyléneglycol.

[0043] Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plu-

sieurs supports ou additifs.

[0044] Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

[0045] Les compositions de la présente invention peuvent contenir, à côté des produits de formule (I) ci-dessus ou d'un des sels pharmaceutiquement acceptables, d'autres principes actifs qui peuvent être utiles dans le traitement des troubles ou maladies indiquées ci-dessus.

[0046] On préfère particulièrement les composés dans lesquels Z₁ représente alkylène en C₄ à C₉ et Q₁ est fixé sur Z₁ par un atome d'azote et représente un groupe amino, guanidino ou amidino, substitués ou non; d'autre part, on préfère les composés dans lesquels NR₃R₄ représente pyrrolidinylo.

[0047] On préfère tout particulièrement les composés (I) dans lesquels Z₁ représente méthylénecyclohexylméthylène, Q₁ représente amino, alkylamino, dialkilamino, R₃ et R₄ constituent avec l'azote auquel ils sont liés un pyrrolidinylo, Ar₂ représente un phényle ou méthoxyphényle, Ar₁ représente un naphtyle et Q₂, Q₃, R₁, R₂ et R'₂ sont tels que définis pour (I).

[0048] Dans ce qui suit, on décrit des exemples de composés de l'invention et de procédés de préparation. Préalablement, la préparation d'un certain nombre de composés intermédiaires de synthèse, est indiquée, à titre d'illustration.

[0049] Les composés de formule I comportent en général deux carbones asymétriques et peuvent être isolés sous forme d'un mélange de deux couples de racémiques diastéréoisomères, dont les proportions relatives dépendront des conditions opératoires, étant donné leurs propriétés physiques différentes. Lorsque les produits de départ qui comportent un carbone asymétrique ne sont pas des mélanges racémiques mais sont enrichis en l'un ou l'autre des énantiomères, le produit final ne sera pas en général un mélange de deux racémiques sauf si les conditions opératoires entraînent la racémisation.

[0050] Dans les produits de formule I décrits dans ce qui suit, on a mesuré les proportions relatives des deux couples de racémiques par des méthodes classiques, telle que la chromatographie liquide haute performance ou la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire.

[0051] Sauf indication contraire, les nitriles de formule II isolés sont un mélange équimoléculaire de diastéréoisomères.

A - Préparation de sulfonamides

30 . Acide N-(2-naphtyl sulfonyl)1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine 3-carboxylique.

[0052] On introduit dans une suspension de 5 g de chlorhydrate de l'acide 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique dans 150 ml de dioxane, 46,8 ml d'une solution aqueuse de NaOH N puis lentement 5,3 g de chlorure de 2-naphthalènesulfonyle et une solution de NaOH N pour maintenir un pH voisin de 10 - Après la fin de l'addition, le mélange est maintenu 3 heures sous agitation vers 20°C avant l'addition de 150 ml de CH₂Cl₂. Après acidification de la phase aqueuse jusqu'à pH 2, on sépare la phase organique et réextract la phase aqueuse par 150 ml de CH₂Cl₂. Les phases organiques sont séchées, concentrées et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice, en éluant avec un mélange de chlorure de méthylène et de méthanol (80/20-V/V). On obtient 7 g de sulfonamide sous forme d'un hydrate F = 110°C.

40 . N-(3,4-dichlorophényl sulfonyl) O-méthyl tyrosine.

[0053] On introduit sous agitation 5 g de chlorure de 3,4-dichlorophénolsulfonyle dans un mélange de 3,8 g de O-méthyl-tyrosinate d'éthyle dans 35 ml de CH₂Cl₂ et 50 ml d'une solution aqueuse saturée de carbonate de potassium. Après une nuit, le solide est éliminé, la phase organique séparée et la phase aqueuse réextracte avec CH₂Cl₂. Les phases organiques séchées sont concentrées et le résidu est chromatographié sur une colonne de silice en éluant avec un mélange de CH₂Cl₂ et CH₃OH (95/5-V/V). On obtient 6,8 g de N-(3,4-dichlorophénolsulfonyl) O-méthyltyrosinate d'éthyle, racémique qui fond à 99°C. Cet ester est hydrolysé dans 100 ml de C₂H₅OH contenant 9,5 ml d'une solution aqueuse de KOH 5N pour donner après acidification 5,5 g de l'acide correspondant qui fond à 183°C.

50 [0054] De la même manière, on prépare les :

- . N-(2-naphtyl sulfonyl) phénylalanine
F=146°C (ester méthylique : F = 144°C)
- . N-(2-naphtyl sulfonyl) O-méthyl tyrosine
F=174°C (ester éthylique : F = 138°C)
- . N-méthyl N-(2-naphtyl sulfonyl) phénylalanine
F=122°C (ester méthylique : F = 106°C)
- . Acide N-(2-naphtyl sulfonyl)2-amino indane-2 carboxylique

F = 264°C

N-(5-isoquinolyl sulfonyl)alpha-méthyl phenylalanine
(Ester éthylique : F = 60°C)

N-(8-quinoliny1 sulfonyl)O-méthyl tyrosine
F=228°C

N-(2-naphtyl sulfonyl)O-benzyl tyrosine
F=182°C

N-(1-naphtyl sulfonyl)2,4-diméthyl phénylalanine
F=220°C

(ester éthylique : F=134°C)

N-(4-tolyl sulfonyl)4-chlorophénylalanine
F=164°C

(ester éthylique F=114°C)

- 15 [0055] Le 2-amino indane-2 carboxylate d'éthyle de départ peut être préparé à partir du N-diphénylméthylène glycinate d'éthyle : à - 70°C, on introduit 25 g de N-diphénylméthylène glycinate d'éthyle dans 1500 ml de tétrahydrofurane contenant 10,5 g de tertiotbutylate de potassium, puis lentement 12,6 ml d' α,α -(dibromo) orthoxylène et après 12 heures, 10,5 g de tertiotbutylate de potassium. On laisse revenir à température ambiante et après 12 heures, on introduit dans le milieu une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. Les solvants sont éliminés par distillation sous pression réduite et le résidu extrait par (C₂H₅)₂O. La phase organique séparée est agitée durant 16 heures, à température ambiante avec 150 ml d'une solution aqueuse de HCl N. La solution aqueuse, après 3 lavages avec (C₂H₅)₂O est amenée à pH 8 par addition de NaHCO₃ et 13,4 g d'ester recherché en sont extraits dans CH₂Cl₂.
F = 56°C.

25 **B. Préparation de (4-cyano)phenyl-alanylarnides**

1. Ester éthylique de (4-cyano)phénylalanine.

- 30 [0056] Dans une solution de 40,4 g de 4-(bromométhyl)benzonitrile dans 460 ml de CH₃CN anhydre, on introduit 7,23 g de bromure de tétrabutylammonium, 93 g de Na₂CO₃ puis 60 g de N-(diphénylméthylène)glycinate d'éthyle. Le milieu est maintenu 4 heures à sa température de reflux puis les solides sont séparés et les solvants éliminés par distillation sous pression réduite. Le résidu est repris par 1 litre de (C₂H₅)₂O puis, après filtration, concentré jusqu'à 500 ml avant d'y ajouter 300 ml d'une solution aqueuse de HCl N. Après 16 heures d'agitation le mélange est décanté, et le pH de la phase aqueuse séparée est amenée vers 8. Le produit final en est extrait dans CH₂Cl₂. On obtient 34,8 g d'ester sous forme huileuse dont le chlorhydrate fond à 170°C.

2. Séparation des Isomères lévogyre et dextrogyre de l'ester précédent par hydrolyse enzymati-que.

- 40 [0057] On agite durant 16 heures vers 25°C, 10 g de l'ester racémique, 20 mg d'alpha-chymotrypsine et 0,9 g d'albumine sérique bovine dans 1 l d'une solution aqueuse de CH₃COONa 0,1M dont le pH est amené entre 6,5 et 6,8 par addition d'une solution aqueuse de NaOH 0,1N. Après filtration du milieu sur du talc puis du charbon actif, la moitié du solvant est éliminée par distillation sous pression réduite vers 35°C et la solution aqueuse restante amenée à pH 8 par addition de NaOH, puis extraite par CH₂Cl₂. Après les traitements habituels de la phase organique, on obtient 4,5 g de 2-amino 3-(4-cyanophényl) propionate d'éthyle, lévogyre, huileux

45 [a]_D²⁰ = - 27° (C=1;CH₃OH)

[0058] La solution aqueuse basique contient le sel de sodium de l'acide correspondant à l'autre énantiomère. Après acidification jusqu'à pH 4 puis lyophilisation, on isole une poudre blanche qui contient l'aminoacide lévogyre.

3. N-(t-butoxycarbonyl) 4-cyanophénylalanine.

- 50 [0059] On introduit à 5°C, 20 ml de solution aqueuse de NaOH N et 4,34 g de di-(tertiobutyl)carbonate dans une solution de 4,34 g d'un ester éthylique de 4-cyanophénylalanine dans 70 ml de dioxane. Après retour à la température ambiante et 3 heures sous agitation, le milieu réactionnel est amené à sec; on verse ensuite 100 ml d'eau sur le résidu et après un lavage avec CH₃COOC₂H₅, on amène la solution aqueuse à pH 2 par addition d'une solution de KHSO₄; on extrait ensuite le produit final dans CH₂Cl₂.

4. 1-[2-amino 3-(4-cyanophényl)] propionyl pyrrolidine.

[0060] A 0°C, on introduit 1,98 g de pyrrolidine et 3 g d'hydroxybenzotriazole dans 70 ml de CH₂Cl₂ contenant 5,4 g de N-(t-butoxycarbonyl) 4-cyanophénylalanine, puis vers -5°C une solution de 4 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 30 ml de CH₂Cl₂. Après 16 heures d'agitation à 20°C, on filtre et lave la phase organique par une solution aqueuse saturée de Na₂CO₃, puis par une solution de KHSO₄ de pH 2 et enfin avec de l'eau. Après les traitements habituels, on obtient 4,73 g du dérivé recherché dont la fonction amine primaire est protégée par un groupement t-butoxycarbonyle; ce groupement peut être éliminé par action d'un acide : on dissout le composé dans 50 ml d'acétate d'éthyle et on ajoute vers 0°C, 50 ml d'une solution d'acétate d'éthyle saturée à 15°C en HCl ; après 2 heures d'agitation vers 20°C, le solvant est éliminé et on obtient le chlorhydrate du produit cherché.

[0061] Le chlorhydrate racémique fond à 224°C.

[0062] L'énantiomère, préparé à partir de l'ester lévogyre, est lévogyre :

[α]_D²⁰ = - 68°8 (C=1; CH₃OH)
tandis que celui préparé à partir de l'aminoacide résiduel lévogyre est dextrogyre, dans les mêmes condition de mesure.

5. 1-[2-amino 3-(4-cyanophényl)]propionyl pipéridine.

[0063] Le chlorhydrate racémique fond à 218°C; le composé intermédiaire N-(t-butoxycarbonyl) fond à 132°C.

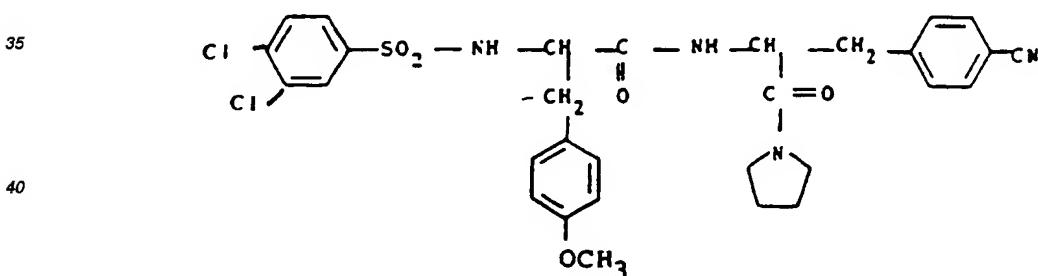
6. [N-méthyl N-éthyl] 2-amino 3-(4-cyanophényl) propionamide.

[0064] Le chlorhydrate racémique fond à 228°C.

25 C. Préparation de composés de formule II**1. Par réaction d'un sulfonamide et d'un (4- cyano)phénylalanylamine.**

[0065]

30 . 1-(2-[2-(3,4-dichlorophénylsulfamoyle) 3-(4-méthoxyphényl) propionamido] 3-(4-cyanophényl)propionyl)pyrrolidine
(composé 1)



[0066] Dans 100 ml d'acetonitrile, à 0°C, on introduit 2,5 g de N-(3,4-dichlorophénylsulfonyl) O-méthyltyrosine, 1,82 g de chlorhydrate de 1-[2-amino 3-(4-cyano)phénylepropionyl]pyrrolidine et 2,87 g d'hexafluorophosphate de benzotriazolyl-1 oxytris (diméthylamino)phosphonium (BOP) puis 1,75 ml de triéthylamine à une température inférieure à 5°C. Après 16 heures d'agitation à température ambiante vers 20°C, on élimine le solvant sous pression réduite, et on dissout le résidu dans 80 ml de CH₃COOC₂H₅. Après lavage de la phase organique par une solution aqueuse à pH 2, par une solution saturée de NaHCO₃ puis à l'eau, le solvant est éliminé par distillation et le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange CH₂Cl₂/CH₃OH (98/2-V/V). On obtient 2,9 g d'un mélange de diastéréoisomères du nitrile qui fond à 101°C.

55 [0067] De la même manière on obtient :

. N-éthyl-N-méthyl-2-[2-(3,4-dichlorophénylsulfamoyl) 3-(4-méthoxyphényl)propionamido] 3-(4-cyanophényl)propio-

namide (composé 2).

F = 192°C, cristallisé avec 1,5 H₂O

1-(2-[2-(2-naphtylsulfamoyl) 3-(4-méthoxyphényle)propionamido]3-(4-cyanophényle)propionyl)pyrrolidine (composé 3)

5 Préparée à partir du sulfonamide racémique et du chlorhydrate de 1-[2-amino 3-(4-cyanophényle)-propionyl]pyrrolidine, lévogyre.

F = 135°C, cristallisé avec 1,5 H₂O

10 1-(2-[2-(2-naphtylsulfamoyl) 3-phényle propionamido] 3-(4-cyanophényle)propionyl)pyrrolidine (composé 4)

F = 206°C, cristallisé avec H₂O

15 1-(2-[2-(2-naphtylsulfamoyl) 3-phényle propionamido] 3-(4-cyanophényle)propionyl)pipéridine (composé 5)

F = 210°C, cristallisé avec H₂O

N-éthyl-N-méthyl-2-[2-(1 naphtylsulfamoyl) 3-(3,4-dichlorophényle)propionamido]-3-(4-cyanophényle)propionamide (composé 6).

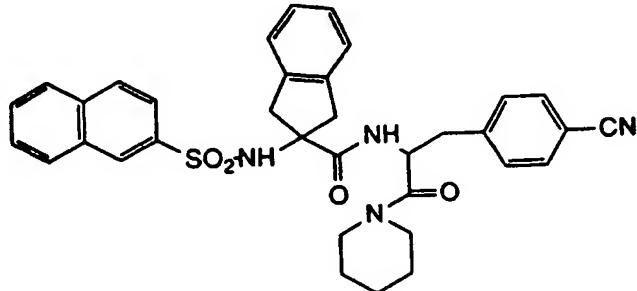
F = 182°C, cristallisé avec 0,5 H₂O

20 N-(2-naphtylsulfonyl) 3-[1-(pyrrolidinylcarbonyl) 2-(4-cyanophényle)éthylaminocarbonyl] tétrahydroisoquinoléine (composé 7)

F = 232°C, cristallisé avec 0,75 H₂O

1-(2-[2-(2-naphtylsulfamoyl)2-indanyl]-carboxamido] 3-(4-cyanophényle) propionyl pipéridine (composé 8)

F = 224°C, cristallisé avec H₂O



25

30 35 1-(2-[2-(8-quinolylsulfamoyl)-3-(4-méthoxyphényle)propionamido]3-(4-cyanophényle)propionyl)pyrrolidine (composé 9)

préparée à partir du sulfonamide racémique et du chlorhydrate de 1-[2-amino 3-(4-cyanophényle)]propionyl pyrrolidine, lévogyre

F=175° cristallisé avec 1,5 H₂O

40 40 1-(2-[2-naphtyl sulfamoyl]-3-(4-benzyl oxyphényle)propionamido]3-(4-cyanophényle)propionyl)pyrrolidine (composé 10)

F=110°C, composé cristallisé avec 1H₂O

2. Par condensation d'un alpha-amino acide avec un (4-cyanophényle)alanylamide suivie de la réaction avec le sulfochlorure.

45 45 2.1. 1-(2-[2-(2-naphtylsulfamoyl)3-phényle propionamido] -3-(4-cyanophényle)propionyl)pyrrolidine (composé 4 et composé 4 bis).

50 [0068]

a) A 0°C, on introduit dans 20 ml de CH₃CN, 1,75 g de N-(t-butoxycarbonyl) phénylalanine, 0,95 ml de N-éthyl morpholine, 3,34 g de BOP et 1,75 g de chlorhydrate de 1-(2-amino 3-(4-cyanophényle)propionyl)pyrrolidine puis 1,6 ml de N-éthylmorpholine. Après 16 heures d'agitation à température ambiante, on élimine le solvant par distillation sous pression réduite et le résidu est dissous dans CH₃COOC₂H₅, en présence d'une solution saturée de NaHCO₃. La phase organique, lavée de la façon habituelle et séchée, est concentrée sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec CH₂Cl₂/CH₃OH (98/2-V/V).

55 Le produit obtenu est dissous dans 50 ml de CH₂Cl₂ et, à 0°C, 50 ml de CF₃COOH sont ajoutés. Lorsque le

milieu est revenu à température ambiante, on agite encore 30 minutes, puis on élimine les produits volatils par distillation sous pression réduite; après addition de 40 ml d'eau, le mélange est lyophilisé pour donner 2,9 g de trifluoroacétate.

b) On introduit lentement à 0°C, 1,75 ml de N-éthylmorpholine dans 35 ml d'une solution de 2,3 g du trifluoroacétate précédent dans CH₂Cl₂, puis 1,1 g de chlorure de 2-naphtalènesulfonyle en solution dans 10 ml de CH₂Cl₂. Après 4 heures sous agitation à température ambiante, la phase organique est lavée avec une solution aqueuse de HCl 0,1N puis à l'eau. Le résidu obtenu après distillation du solvant est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un mélange de CH₂Cl₂/CH₃OH (95/5-V/V), pour donner 1,95 g du composé 4 attendu.

10 [0069] Lorsque les deux produits de départ sont des énantiomères purs, on obtient dans ces conditions un seul des quatre stéréoisomères du composé 4.

[0070] Le produit (composé 4 bis) préparé à partir des deux énantiomères lévogyres précédemment décrits, cristallisé avec 0,25 H₂O, fond à 118°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -19^{\circ}5 \text{ (C = 1; DMSO)}$$

15 [0071] On obtient par la même séquence réactionnelle:

- en partant de la N-(t-butoxycarbonyl)-L-phénylalanine et du chlorhydrate de la 1-[2-amino-3-(4-cyanophényle)propionyl]pyrrolidine, lévogyre, le composé 4 ter.

$$[\alpha]_D^{20} = +15^{\circ}5 \text{ (C = 1; DMSO)}$$

- en partant de la N-(t-butoxy carbonyl)-O-méthyl-D-tyrosine et du chlorhydrate de la 1-[2-amino-3-(4-cyanophényle)propionyl]pyrrolidine, lévogyre, la 1-(2-[2-(2-naphtyl sulfamoyle)-3-(4-méthoxyphényle)propionamido]-3-(4-cyanophényle)propionyl)pyrrolidine hydratée (composé 3 bis)

$$F = 143^{\circ}\text{C}$$

$$[\alpha]_D^{20} = +4^{\circ}1 \text{ (C = 1; CH}_3\text{OH)}$$

- en partant de la N-(t-butoxy carbonyl)-D-phénylalanine et du chlorhydrate de la 1-[2-amino-3-(4-cyanophényle)propionyl]pyrrolidine dextrogyre, la 1-(2-[2-(5-diméthylamino-1-naphtylsulfamoyl)-3-phénylpropionamido]-3-(4-cyanophényle)propionyl)pyrrolidine, (composé 11)

$$F = 116^{\circ}\text{C}$$

$$[\alpha]_D^{20} = -4^{\circ}5 \text{ (C = 1; DMSO)}$$

- en partant des mélanges racémiques, la 1-(2-[2-(1-naphtylsulfamoyl)-3-(2-thienyl)propionamido]-3-(4-cyanophényle)propionyl)pyrrolidine (composé 12).

$$F = 121^{\circ}\text{C}$$

2.2. 1-(2-[(N-(2-naphtyl sulfamoyl)-5-méthoxy-2-indolyl) carboxamido]-3-(4-cyanophényle)propionyl)pyrrolidine (composé 13).

[0072]

a) A 0°C on introduit dans 100 ml de CH₃CN, 1,3 g d'acide 5-méthoxy-indole 2-carboxylique, 3,16 g de BOP et 2 g de chlorhydrate de 1-(2-amino-3-(4-cyanophényle)propionyl)pyrrolidine puis 2,5 ml de triéthylamine.

Après 16 heures d'agitation à température ambiante, on filtre, lave à l'éther et sèche la 1-(2-[(5-méthoxy-2-indolyl)carboxamido]-3-(4-cyanophényle)propionyl)pyrrolidine.

$$F = 204^{\circ}\text{C}$$

b) A 0°C on ajoute 0,23 g d'une suspension d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile à une suspension de 2,2 g du produit précédent dans 100 ml de THF.

[0073] Après 1 heure d'agitation à 5°C, on ajoute vers 0° 1,3 g de chlorure de 2-naphtalène sulfonyle en solution dans 20 ml de THF et agite à température ambiante durant 16 heures puis vers 50°C durant 3 heures. On filtre et évapore le filtrat sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur une colonne de silice en éluant avec CH₂Cl₂/cyclohexane (70/30 - v/v) pour donner le produit attendu hémihydraté qui fond à 186°C.

[0074] De la même manière, en partant de l'acide indole-2 carboxylique, on isole le 1-(2-[(N(2-naphtyl sulfamoyl)-2-indolyl)carboxamido]-3-(4-cyanophényle)propionyl)pyrrolidine (composé 14)

$$F = 180^{\circ}\text{C}$$

3. Par substitution d'un sulfonamide de formule II pour obtenir un composé dans lequel R₁ est différent de H.**[0075]**

- 5 . 1-(2-[2-(N-méthyl 2-naphthylsulfamoyl 3-phényl propionamido] 3-(4-cyanophényl)propionyl) pyrrolidine (composé 15)

On dissout 2 g de composé 4 dans 20 ml de diméthylformamide à 0°C et on ajoute 0,475 g de K₂CO₃ et 0,214 ml de ICH₃. Après 24 heures à 5°C, on ajoute 20 ml de H₂O et 40 ml de CH₂Cl₂. La phase organique décantée est lavée, séchée et amenée à sec. Le résidu est recristallisé dans (CH₃)₂CHOH pour donner 1,76 g de produit final fondant à 186°C.

L'énanthiomère préparé à partir du composé 4 bis décrit en C-2 est dextrogyre.

$[\alpha]^{20}_D = 40^\circ$ (C = 1; CH₃OH)

- 15 . 4. Par réaction d'un sulfonamide et d'un ester de la 4-cyanophénylalanine suivie d'une saponification et d'une acylation.

[0076]

- 20 . 1-(2-[2-(4-méthylphényl sulfamoyl)-3-(4-chlorophényl)propionamido]-3-(4-cyanophényl)propionyl)hexahydroazépine (composé 16).

a) On fait réagir dans les conditions décrites au § (C.1) 4 g de N-(4-tolyl sulfonyl)-4-chlorophénylalanine et 4,1 g de chlorhydrate de l'ester éthylique de la 4-cyanophénylalanine et obtient par les traitements habituels 3,7 g de 2-(2-(4-tolylsulfamoyl)-3-(4-chlorophényl)-propionamido)3-(4-cyanophényl)propionate d'éthyle qui fond à 82°C.

Cet ester est hydrolysé par une solution de 1 g de KOH dans un mélange de 10 ml d'eau et 20 ml d'éthanol pour donner après acidification 2,5 g de l'acide correspondant qui fond à 104°C.

- b) A 0°C on ajoute à une solution de 2,5 g de l'acide précédent dans 80 ml de CH₃CN 2 g de B.O.P., 1,6 ml de N-éthylmorpholine puis 0,5 g d'hexaméthylénimine. Après 16 heures d'agitation vers 20°C, on évapore le solvant. Le résidu est dissout dans CH₂Cl₂. La phase organique est lavée de la façon habituelle séchée puis concentrée sous pression réduite.

35 . Après chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange CH₂Cl₂/CH₃OH (v/v : 95/5), on obtient 1,3 g du produit attendu.

F = 194°C

De la même manière on prépare la (2-[2-(1-naphtylsulfamoyl)-3-(2,4-diméthylphényl)propionamido] 3-(4-cyanophényl)propionyl)diméthylamine hémi-hydraté (composé 17).

F = 140°C

- 40 . De la même manière on prépare la 1-(2-[2-(5-isoquinolysulfamoyl)-2-méthyl-3-phényl-propionamido]-3-(4-cyanophényl)-propionyl)-pyrrolidine (composé 18).

F = 264°C

D. Préparation d'imidoesters intermédiaires dans la préparation des amidines à partir des nitriles

45 .

1. à partir du composé 5 et de C₂H₅OH.

- [0077] On introduit rapidement 2 g du composé 5 dans 20 ml de C₂H₅OH anhydre saturé à 0°C de HCl. Après une nuit d'agitation à une température comprise entre 0°C et 5°C, on élimine le solvant par distillation à une température inférieure à 25°C, pour obtenir le chlorhydrate du produit cherché.

2. A partir du composé 4 et de CH₃OH.

- [0078] On introduit rapidement 5 g du composé 4 dans 100 ml de CH₃OH anhydre saturé à 0°C de HCl. Après une nuit d'agitation vers 0°C, on élimine le solvant par distillation à une température inférieure à 22°C, pour isoler le chlorhydrate de l'imidoester.

[0079] Pour obtenir la base correspondante, le chlorhydrate est dissous dans 100 ml de CH₂Cl₂ puis on ajoute vers 5°C de la triéthylamine jusqu'à obtenir un pH de 7,5 (mesuré en milieu aqueux). La phase organique est alors lavée 5

fois avec 30 ml d'eau vers 20°C, séchée et concentrée pour donner 5,2 g d'imidoester.

[0080] Les formules développées et les caractéristiques physico-chimiques des produits préparés comme décrit dans les exemples qui suivent figurent dans le tableau I ; A/B représente les proportions relatives des 2 racémiques.

5 **Exemple 1**

[0081] 2 g du chlorhydrate d'imidoester du composé 5, préparé selon D-1, sont dissous dans 20 ml d'isopropanol anhydre et 1,6 ml de n-propylamine sont introduits dans la solution. Après 2 heures d'agitation, le solvant est éliminé et le résidu chromatographié sur gel de silice en éluant avec un mélange CH₂Cl₂/CH₃OH (9/1-V/V). On obtient ainsi 1,7 g du chlorhydrate du produit attendu.

Exemple 2

[0082] 1 g du chlorhydrate d'imidoester du composé 5, préparé selon D-1, sont dissous dans 10 ml de C₂H₅OH anhydre. On ajoute 0,14 ml de 1,2-éthanediamine et on maintient le milieu vers 70°C durant 1 heure 30. Le solvant est éliminé sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange CH₂Cl₂/CH₃OH (92/8-V/V).

Exemple 3

[0083] A une solution de 2 g de chlorhydrate d'imidoester du composé 4 préparé selon D-1, dans 60 ml de C₂H₅OH anhydre, on ajoute à 5°C, 2,1 ml de triéthylamine et 0,33 ml de 1-aminopentanol. Après 16 heures d'agitation à température ambiante, on évapore le solvant sous pression réduite et on chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant avec un mélange CH₂Cl₂/CH₃OH (9/1-V/V) pour obtenir 1,5 g de chlorhydrate.

25 **Exemple 4**

[0084] On introduit à 5°C dans une solution de 4,5 g de chlorhydrate d'imidoester du composé 4, 3,5 ml de triéthylamine et 2,2 g de N-(t-butoxy-carbonyl)propane diamine-1,3. Après 20 heures à température ambiante le solvant est éliminé par distillation sous pression réduite et le résidu est dissous dans 50 ml de CH₂Cl₂. La solution organique est lavée avec une solution aqueuse de NaOH 0,1N, puis à l'eau et séchée. Le résidu obtenu après concentration, cristallise dans un mélange de [(CH₃)₂CH]₂O et CH₃COOC₂H₅ pour donner 2,5 g du produit recherché.

Exemple 5

[0085] A 5°C, on introduit dans une solution de 4 g du produit obtenu dans l'exemple 4 dans 40 ml de CH₃COOC₂H₅, 40 ml de CH₃COOC₂H₅ saturé de HCl. Après 2 heures vers 20°C, le précipité est isolé, lavé avec CH₃COOC₂H₅ puis dissous dans un mélange de 40 ml de CH₂Cl₂ et 20 ml de solution aqueuse de NaOH 0,5 N. Après 16 heures d'agitation vers 20°C, on sépare la phase organique et on la traite de façon habituelle pour obtenir 2,1 g du produit attendu 40 après recristallisation dans un mélange de CH₃COOC₂H₅ et CH₃OH.

Exemple 6

[0086] On introduit 2 g de l'imidoester du composé 4 bis préparé selon D-2 dans 30 ml de CH₃OH anhydre et on ajoute 0,82 g de trans 4-[N-(t-butoxycarbonyl)aminométhyl]cyclohexylméthylamine et puis quelques gouttes de CH₃OH saturé en HCl jusqu'à obtenir un pH 8 (mesuré dans l'eau).

[0087] Après 52 heures à température ambiante, on évapore CH₃OH, on ajoute 30 ml de CH₂Cl₂ dans le milieu, puis l'élimine sous pression réduite ; on introduit à 5°C le résidu obtenu dans 30 ml de CH₃COOC₂H₅ saturé à 15°C de HCl. Après retour à la température ambiante, on laisse 1/2 heure sous agitation puis on élimine le solvant avant de purifier 50 le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de CH₂Cl₂/CH₃OH (80/20-V/V).

[0088] Après recristallisation dans le 1-propanol, on isole 1,8 g du produit mentionné dans le tableau I.

Exemple 7

55 [0089]

a) (N,N-diméthyl)4-[aminométhyl] cyclohexylméthylamine (trans)

On introduit à 0°C dans 50 ml de dioxane contenant 5 g d'acide trans 4-aminométhylcyclohexylcarboxylique,

63,6 ml d'une solution aqueuse de NaOH N et 1,28 g de MgO puis lentement 6,94 g de di(t-butyl)carbonate en solution dans 20 ml de dioxane. Après 20 heures à température ambiante, on filtre, on élimine le solvant, et on reprend le résidu dans 100 ml de H₂O et lave la phase aqueuse par (C₂H₅)₂O avant de l'acidifier jusqu'à pH 2 par addition de KHSO₄; on extrait ensuite dans CH₃COOC₂H₅ pour obtenir 7,3 g d'acide N-(t-butoxycarbonyl) 4-amino-5-méthyl cyclohexyl carboxylique, trans qui fond à 125°C.

Ce composé est ensuite dissous dans un mélange de 20 ml de CH₂Cl₂ et 25 ml de (CH₃)₂NCHO, dans lequel on introduit 4,8 g d'hydroxybenzotriazole puis 6,15 g de N,N-dicyclohexylcarbodiimide en solution dans 50 ml de CH₂Cl₂. Après 2 heures d'agitation, on ajoute 4g de (CH₃)₂NH anhydre et laisse sous agitation durant 16 heures. Le précipité est alors séparé, la phase organique est lavée plusieurs fois par une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ puis à l'eau. Après séchage, concentration et chromatographie du résidu sur gel de silice en éluant avec CH₃COOC₂H₅, on isole 5,8 g de N,N-diméthyl-N'-(t-butoxycarbonyl)-4-aminométhylcyclohexyl carboxamide, trans qui fond à 94°C.

Ce composé est dissous dans 50 ml de CH₃COOC₂H₅ saturé de HCl et après une heure, on filtre le précipité de chlorhydrate apparu, qui, traité par une base donne 3,5 g de N,N-diméthyl 4-aminométhylcyclohexylcarboxamide, trans, sous forme d'huile.

Cette huile est dissoute dans 10 ml de tétrahydrofurane dans lequel on introduit ensuite à 0°C, 25 ml de solution LiAlH₄, 1M dans le même solvant. Après 16 heures d'agitation à température ambiante, on refroidit à 0°C et on ajoute 0,9 ml d'eau glacée puis 2,7 ml d'une solution aqueuse de NaOH à 15% (p/v) et enfin 0,9 ml d'eau. Le précipité est éliminé et le solvant est évaporé par distillation sous pression réduite pour donner la diamine attendue qui distille à 60°C sous 1 Pa.

b) En faisant réagir selon le mode opératoire décrit à l'exemple 3, la (N,N-diméthyl)-4-aminométhylcyclohexylméthylamine, trans et l'imidoester du composé 4 bis, on obtient après recristallisation dans l'isopropanol l'énantiomère pur décrit dans le tableau I.

25 Préparation du composé de l'exemple 46 à partir de celui de l'exemple 38

[0090] Sous atmosphère inerte, on ajoute à une solution de 0,5 g de composé 38 dans 10 ml de méthanol anhydre, 0,08 g d'acide aminoiminométhanesulfonique et 0,1 ml de triéthylamine. Après 16 heures à environ 20°C, on évapore le solvant et reprend le résidu dans 20 ml de solution aqueuse de NaOH 1N à température voisine de 0°C et on extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée, concentrée et le résidu est chromatographié sur une colonne de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 9/1-V/V) puis avec un mélange méthanol/solution aqueuse de NH₄ OH concentré (7/3 - V/V). Après recristallisation dans un mélange d'éthanol/acétate d'éthyle 8/2 V/V, on isole le produit attendu sous forme de base dont on prépare le dichlorhydrate par action de HCl dans l'éthanol.

F = 185°C (2 HCl, H₂O).

[0091] Selon le mode opératoire général décrit dans l'exemple 3, on prépare avec les amines adéquates le composé de l'exemple 20 à partir du composé 4 bis, le composé de l'exemple 60 à partir du composé 4 ter, le composé de l'exemple 58 à partir du composé 3 bis, le composé de l'exemple 64 à partir du composé 10.

[0092] Selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 6, on prépare avec les amines adéquates les composés des exemples 45, 47 et 48 à partir du composé 4 bis.

40 Exemple 61

[0093]

45 a) N-(butyloxycarbonyl)-4-(aminométhyl)cyclohexylméthylamine (cis)

A 0°C on ajoute par portions 1,6 g de terbutylate de potassium à une solution de 2 g de dichlorhydrate de 1,4-[diméthylamino]-cyclohexane, cis (obtenue selon la méthode décrite dans Ber. 71 B, 759 (1938)) dans 70 ml de méthanol anhydre puis, une solution de 2,1 g de dicarbonate de diter-butyle dans 100 ml de méthanol.

On chauffe 16 heures vers 35°C, filtre le précipité et évapore le solvant sous pression réduite. Le produit attendu est isolé par chromatographie sur une colonne de silice en éluant au CH₂Cl₂/MeOH : 95/5 puis 80/20 (v/v)
F = 201°C

b) En faisant réagir l'amine précédente avec 2 g de l'imido ester du composé 4 bis préparé selon D-2 dans les conditions décrites à l'exemple 6, on obtient le produit attendu qui est dissout dans 15 ml d'HCl, filtré puis extrait de la phase aqueuse par 3 fois 7 ml de butanol. On évapore le solvant sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'eau et lyophilisé pour donner l'énantiomère pur décrit dans le tableau I.

Exemple 67

a) 4(N,N-diméthylaminométhyl)cyclohexylméthylamine, cis

5 - *cyclohexyl-1,4-diméthyol, cis*

[0094] A 0°C on ajoute lentement 328 ml d'une solution 1M dans le THF d'aluminohydure de lithium à une solution de 66g de cyclohexyl-1,4-dicarboxylate d'éthyle, *cis* dans 500 ml de THF.

10 [0095] On agite 16 heures à température ambiante et ajoute vers 0°C 13 ml d'eau, 39 ml d'une solution aqueuse de NaOH à 15% (pds/pds), puis à nouveau 13 ml d'eau. On filtre les sels, évapore le solvant sous pression réduite, distille le résidu à 120-124° sous 45×10^{-6} bar (4.5 Pa). On obtient 37 g du produit attendu.

- *cyclohexyl-1,4-di-paratoluène sulfonate (cis)*

15 [0096] A 0°C on ajoute à une solution de 41 g de chlorure de paratoluène sulfonyle et 28 ml de triéthylamine dans 35 ml de THF une solution de 10g de l'alcool précédent dans 70 ml de THF.

[0097] On agite vers 25° durant 24 heures et chauffe vers 50°C durant 3 heures.

20 [0098] Après refroidissement, on ajoute alors 50 ml d'une solution saturée de NaCl et 50 ml d'une solution d'HCl environ 1N. On évapore le solvant sous pression réduite et reprend le résidu par 300 ml d'éther et 200 ml de NaOH 2N et agite 16 heures à température ambiante.

[0099] On décante et extrait la phase aqueuse au dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées et on distille le solvant sous pression réduite. On isole 29 g du produit attendu. F = 91°C.

- *4-(N,N-diméthylaminométhyl)cyclohexylméthylamine, cis*

25 [0100] On agite à 25°C en autoclave durant 48 heures 14 g du ditosylate précédent dans une solution méthanolique saturée d'ammoniac. Après évaporation sous pression réduite, on reprend le résidu par du CH_2Cl_2 et HCl 1N, décante, basifie la phase aqueuse par NaOH 2N et, extrait au CH_2Cl_2 . Après évaporation du solvant sous pression réduite on chromatographie le résidu sur silice en éluant avec un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}:70/30$ (v/v) et isole 6g de 4-aminométhylcyclohexyl paratoluène sulfonate, *cis*.

[0101] On ajoute le tosylate précédent à une solution saturée de diméthylamine dans le méthanol et chauffe en autoclave à 70°C durant 20 heures.

[0102] Après évaporation sous pression réduite, on reprend le résidu par du CH_2Cl_2 , 2 ml d'eau et 2g de KOH solide.

35 [0103] La phase organique est séchée et concentrée sous vide. On isole, après chlorhydratation et recristallisation dans l'éthanol 3g de dichlorhydrate du produit attendu qui fond à 252°C.

b) Composé 67

[0104] On fait réagir 0,9 g du dichlorhydrate précédent avec 2,4 g du chlorhydrate d'imidoester du composé 4 bis et 40 1,2 ml de N-éthylmorpholine dans 100 ml de méthanol. Après 16 heures d'agitation à 40°C, on évapore le solvant et traite selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 61, paragraphe b pour obtenir l'énanthiomère pur décrit dans le tableau 1.

Exemple 69

45 (Cas où R₂ et R'₂ forment une double liaison) 1(2-[N-(2-naphtylsulfamoyl)-2-indolyl carboxamido] 3-(4-(N-[4-(diméthylaminométhyl)trans-cyclohexylméthyl]amidino)phényl)propionyl) pyrrolidine, dichlorhydrate, 4H₂O.

[0105] Ce composé est préparé à partir du composé 13 selon le mode opératoire général décrit à l'exemple 1.

50 F = 230°C

Exemple 70

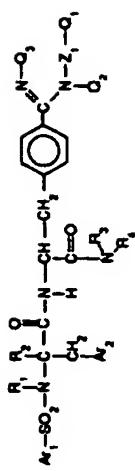
55 1-(2-[(N-(2-naphtylsulfamoyl)-5-méthoxy-2-indolyl) -carboxamido]-3-(4-(N-[4-(diméthylaminométhyl)trans-cyclohexyl-méthyl]amidino)phényl)propionyl) pyrrolidine.

[0106] Ce composé est préparé de la même façon à partir du composé 12.

F = 230°C.

ex.	Ar ₁	R ₁	Ar ₂	R ₂	NR ₃ R ₄	Z ₁	Q ₁	NQ ₂	NQ ₃	α _D (solvent)	F °C.	Δ/β	$[\alpha]_D^{20(1)}$
1		H		H	(CH ₂) ₂	CH ₃	NH	NH	HCl, 2,5 H ₂ O	210	40/60		
2		H		H	rien	H	-N-(CH ₂) ₂ N-	HCl, 2,5 H ₂ O	228	45/55			
3		H		H	(CH ₂) ₅	OH	NH	NH	HCl, H ₂ O	231	60/40		
4		H		H	(CH ₂) ₃	NHOOC(CH ₃) ₃	NH	NH	Base, 0,5 H ₂ O	150	50/50		
5		H		H	rien	H	-N-(CH ₂) ₂ N-	Base, 0,5 H ₂ O	171	25/75			
6		H		H		NH ₂	NH	NH	2HCl, 4 H ₂ O, 0,5 C ₂ H ₅ O	260	0/100(1)	+19°2	
7		H		H		N(CH ₃) ₂	NH	NH	2HCl, 3 H ₂ O	225	0/100(1)	+21°4	
8		H		H		·CH(CH ₃)·	CH ₃	NH	Base, H ₂ O	192	40/50		
9		H		H		(CH ₂) ₂	CH ₃	NH	HCl, H ₂ O	262	30/60		

TABLEAU I



10		H		H		(CH ₂) ₃	CH ₃	NH	NH	HCl, 1/3 H ₂ O	270	50/50	
11		H		H		(CH ₂) ₃	CH ₃	NH	NH	BaCl ₂ , 1,5 H ₂ O	200	60/40	
12		H		H		(CH ₂) ₃	N(CH ₃) ₂	NH	NH	2HCl, 0,5 H ₂ O	172	50/50	
13				H		(CH ₂) ₃	N(CH ₃) ₂	NH	NH	HCl, 2 H ₂ O	184	50/50	
14		H		H		(CH ₂) ₄	N(CH ₃) ₂	NH	NH	HCl, 1,5 H ₂ O	263	50/50	
15		H		H			N(CH ₃) ₂	NH	NH	2HCl, 6 H ₂ O	260	50/50	
16		H		H				N(CH ₃) ₂	NH	NH	2HCl, 3 H ₂ O	230	50/50
17		H		H				NH ₂	NH	NH	2HCl, 4 H ₂ O	245	35/65
18		H		H				N(CH ₃) ₂	NH	NH	2HCl, 2 H ₂ O	222	50/50
19		H		H				N(CH ₃) ₂	NH	NH	2HCl, 3,5 H ₂ O	244	50/50
20		H		H				N(CH ₃) ₂	NH	NH	2HCl, 3 H ₂ O	235	0/100(1) +24°5
21		H		H		(CH ₂) ₃		NH	NH	2CF ₃ COOH, 2 H ₂ O	190	35/65	
22		H		H		(CH ₂) ₂		NH	NH	2HCl, 2 H ₂ O	220	65/35	
23		H		H		(CH ₂) ₃		NH	NH	2HCl, 2 H ₂ O	242	50/50	

5

10

15

20

25

30

35

40

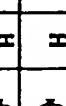
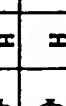
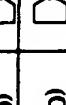
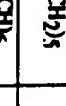
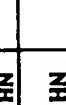
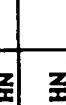
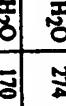
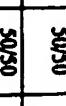
45

50

55

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

24		H		H		(CH ₂) ₅		NH	NH	3HCl, 3 H ₂ O	240	50/50		
25		CH ₃		H		(CH ₂) ₃		NH	NH	2HCl, 4 H ₂ O	274	80/20		
26		CH ₃		H		(CH ₂) ₃		NH	NH	2HCl, 2 H ₂ O C ₃ H ₇ OH	245	40/60		
27		H		H		(CH ₂) ₂		NH	NH	Base, H ₂ O	150	15/85		
28		H		H		(CH ₂) ₂		NH	NH	HCl, H ₂ O	228	50/50		
29		H		H		(CH ₂) ₃		-CONHC ₂ H ₅	NH	NH	HCl, 2 H ₂ O	256	65/35	
30		H		H		(CH ₂) ₆		-OH	NH	NH	HCl, 4 H ₂ O	160	75/25	
31		H		H					N(CH ₃) ₂	NH	NH	2HCl, 4 H ₂ O	275	50/50
32		H		H		(CH ₂) ₄		NHCOOC(CH ₃) ₃	NH	NH	Base	165	50/50	
33		H		H		(CH ₂) ₅		NHCOOC(CH ₃) ₃	NH	NH	Base, 0.5 H ₂ O	180	55/45	
34		H		H				-NH-C ₆ H ₄ -NH-	NHCOOC(CH ₃) ₃	NH	NH	HCl, 2 H ₂ O	200	40/60
35		H		H		(CH ₂) ₆		NHCOOC(CH ₃) ₃	NH	NH	HCl, H ₂ O	204	50/50	
36		H		H		(CH ₂) ₇		NHCOOC(CH ₃) ₃	NH	NH	HCl, H ₂ O	205	50/50	
37		H		H		(CH ₂) ₈		NHCOOC(CH ₃) ₃	NH	NH	HCl, 1.5 H ₂ O	215	50/50	
38		H		H		(CH ₂) ₄		NH ₂	NH	NH	2HCl, 1.5 H ₂ O	230	50/50	

39		H		H		(CH ₂) ₅	NH ₂	NH	NH	2HCl, 2.5 H ₂ O	274	50/50		
40		H		H		(CH ₂) ₅	NH ₂	NH	NH	Base, 2.3 H ₂ O	170	50/50		
41		H		H		(CH ₂) ₇	NH ₂	NH	NH	2HCl, 4 H ₂ O	192	55/45		
42		H		H		(CH ₂) ₈	NH ₂	NH	NH	2HCl, 2 H ₂ O	228	60/40		
43		H		H		(CH ₂) ₉	NH ₂	NH	NH	2CF ₃ COOH, 2 H ₂ O	238	50/50		
44		H		H		(CH ₂) ₉	NH ₂	NH	NH	2HCl, 2 H ₂ O	215	50/50		
45		H		H		(CH ₂) ₇	NH ₂	NH	NH	2HCl, 2.5 H ₂ O, H ₂ O, 0.5 C ₆ H ₅ OH	245	0/100(2)	+38°6	
46		H		H		(CH ₂) ₄		NH ₂	NH	NH	2HCl, 2 H ₂ O	185	50/50	
47		H		H		(CH ₂) ₄		NH ₂	NH	NH	2(COOH) ₂ , 0.75 H ₂ O	207	0/100(2)	+26°6
48		H		H		(CH ₂) ₄		NH ₂	NH	NH	2HCl, 2.3 H ₂ O	275	0/100(2)	+23°
49		H		H		(CH ₂) ₄		NH ₂	NH	NH	2HCl, 3.5 H ₂ O	222	50/50	
50		H		H		(CH ₂) ₅		NH ₂	NH	NH	2(COOH) ₂ , 0.25 H ₂ O	120	50/50	
51		H		H		(CH ₂) ₅		NH ₂	NH	NH	2HCl, 4 H ₂ O	210	50/50	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

52		H		H		(CH ₂) ₅		NH	NH	3CF ₃ COOH, 5H ₂ O	245	50/50	
53		H		H		(CH ₂) ₆		NH	NH	3CF ₃ COOH, 1,5H ₂ O	218	50/50	
54		H		H		(CH ₂) ₇		NH	NH	2HCl, 2 H ₂ O	240	55/45	
55		H		H		(CH ₂) ₈		NH	NH	2CF ₃ COOH, 0,5 H ₂ O	205	55/45	
56		CH ₃		H		(CH ₂) ₈		NH	NH	3HCl, 5 H ₂ O	246	70/30	
57		H		H		NCH ₃ -(CH ₂) ₃ NH ₂		NH	NH	3 HCl, 4 H ₂ O	260	50/50	
58		H		H		N(CH ₃) ₂		NH	NH	2 HCl, 3 H ₂ O	245	0/100(2) +16°	
59		H		H		(CH ₂) ₂		NH	NH	HCl	228	50/50	
60		H		H		Or ₁ -C ₆ H ₄ -Or ₂		N(CH ₃) ₂	NH	NH	2 HCl, 3 H ₂ O	220	100(4)/0 -19°
61		H		H		Or ₁ -C ₆ H ₄ -C ₆ H ₄ -Or ₂		NH ₂	NH	2 HCl, 2,5 H ₂ O	222	0/100(2) +26°	
62		H		H		N(CH ₃) ₂		NH	NH		208		

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

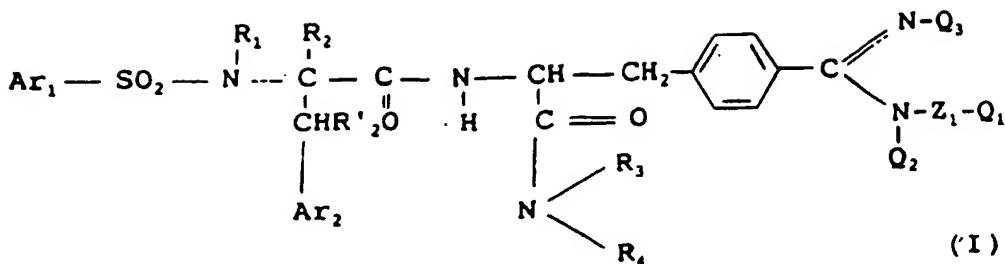
				N(CH ₃) ₂	NH	NH	3HCl, 3H ₂ O	185	100(4)/0	+50°9
63		H	phenyl		N(CH ₃) ₂	NH				
64		H	phenyl		N(CH ₃) ₂	NH	2CF ₃ COOH, 3H ₂ O	186	50/50	
65		H	cyclohexyl		N(CH ₃) ₂	NH				
66		CH ₃	phenyl		N(CH ₃) ₂	NH	3HCl, 3H ₂ O	60/40		
67		H	phenyl		N(CH ₃) ₂	NH	2HCl, 4H ₂ O	0/100(2)	+52°	
68		H	cyclohexyl		N(CH ₃) ₂	NH	2HCl, 3H ₂ O	50/50		

- (1) c = 1, CH₃OH
- (2) 1 seul énantiomère dans B
- (3) Cyclohexyl forme *trans*
- (4) un seul énantiomère dans A
- (5) Cyclohexyl forme *cis*

Revendications

55

1. Composés de formule I



15 dans laquelle

Ar₁ représente naphtyle, phényle, quinolyle ou isoquinolyle éventuellement substitués par Cl, F, (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alkoxy, hydroxyle ou (C₁-C₄)dialkylamino,

20 Ar₂ représente phényle ou thiényle, éventuellement substitués par Cl, F, (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alkoxy ou hydroxyle;

R₁, R₂ et R'₂ représentent indépendamment l'un de l'autre H, (C₁-C₄)alkyle ou R₁ ne représente rien et N est lié à Ar₂ et, éventuellement R₂ et R'₂ forment une double liaison,

ou R₁ ou R₂ est lié à Ar₂ et représente (C₁-C₃) alkylène;

25 R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent H, (C₁-C₄)alkyle ou forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle saturé en (C₅-C₇) choisi parmi pyrrolidine, pipéridine et hexahydroazépine;

Z₁ représente (C₁-C₁₂)alkylène interrompu ou prolongé éventuellement par (C₅-C₇)cycloalkyle ou phényle;

Q₁ représente méthyle, amino, (C₁-C₄)alkoxycarbonylamino, (C₁-C₄)alkylamino, di(C₁-C₄)alkylamino, pyrrolidinyde, pipéridino, morpholino, pipérazinyle, (C₁-C₄)alkyl-4 pipérazinyle, amidino, (C₁-C₄)alkylamidino, guanidino, (C₁-C₄)alkylguanidino, pyridyle, imidazolyde, pyrimidinyle, indolyle, hydroxy, (C₁-C₄)alkoxy, (C₂-C₈)alkoxycarbonyle, amino(C₁-C₄)alkyl-N-(C₁-C₄)alkylamino, carbamoyle ou phényle éventuellement substitué par Cl, F, (C₁ à C₄)alkyle, (C₁ à C₄)alkoxy ou hydroxyle;

30 Q₂ représente H ou (C₁-C₄)alkyle;

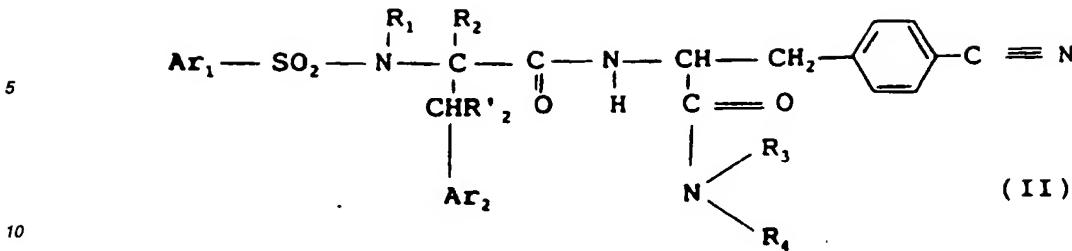
35 Q₃ représente H ou (C₁-C₄)alkyle ou Q₁ et Q₃ sont liés pour former un hétérocycle et représentent ensemble (C₂-C₃)alkylène tandis que Z₁ ne représente rien, sous forme d'énanthiomères purs ou de leurs mélanges en proportions quelconques,

ainsi que leurs sels avec des acides.

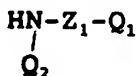
2. Composés selon la revendication 1 de formule I dans laquelle NR₃R₄ représente pyrrolidinyde.
- 40 3. Composés selon l'une des revendications 1 et 2 de formule I dans laquelle Z₁ représente alkylène en C₄ à C₉ et Q₁ comporte un atome d'azote fixé à Z₁.
4. Composés selon la revendication 3, dans lesquels Q₁ représente un groupe amino, guanidino, amidino, (C₁-C₄)alkoxycarbonylamino, (C₁-C₄)alkylamino, di(C₁-C₄)alkylamino, (C₁-C₄)alkylamidino, guanidino, (C₁-C₄)alkylguanidino, amino(C₁-C₄)alkyl-N-(C₁-C₄)alkylamino.
- 45 5. Procédé de préparation des composés de formule I selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir sur le nitrile de formule II :

50

55



15 dans laquelle Ar₁, R₁, R₂, Ar₂, R'₂, R₃ et R₄ sont tels que définis à la revendication 1, sous forme d'un énantiomère pur ou d'un mélange d'isomères en proportions quelconques, un alcool ROH en milieu acide pour obtenir un imidoester intermédiaire, sur lequel on fait réagir l'amine de formule



dans laquelle Z_1 , Q_1 , Q_2 ont la même signification que dans la formule I.

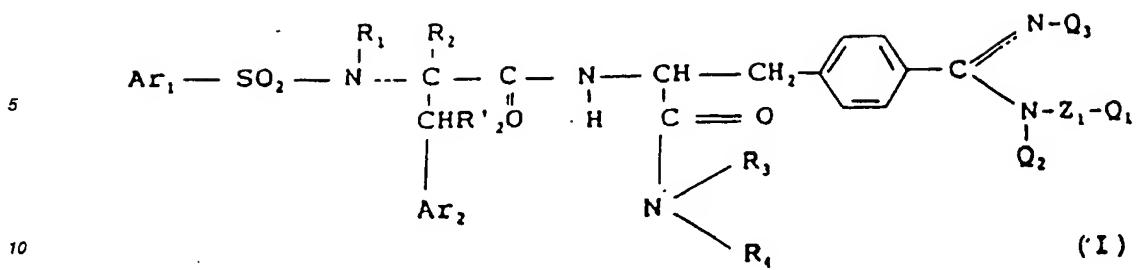
- 25 6. Composition pharmaceutique comprenant une dose thérapeutiquement active d'un composé de formule I selon l'une des revendications 1 à 3 sous forme d'énantiomères purs ou de mélange d'énantiomères ou un de leurs sels pharmaceutiquement acceptable en association avec au moins un excipient.

7. Composé selon la revendication 1 de formule I dans laquelle

30 Ar₁ représente naphtyle ou phényle éventuellement substitués par Cl, F, (C₁-C₃)alkyle ou (C₁-C₃)alkoxy;
 Ar₂ représente phényle éventuellement substitués par Cl, F, (C₁-C₃)alkyle ou (C₁-C₃)alkoxy;
 R₁, R₂ et R'₂ représentent indépendamment l'un de l'autre H, (C₁-C₄)alkyle ou R₁ ne représente rien et N est
 lié à Ar₂ et, éventuellement R₂ et R'₂ forment une double liaison,
 ou R₁ ou R₂ est lié à Ar₂ et représente (C₁-C₂) alkylène;
 35 R₃ et R₄ identiques ou différents, représentent H, (C₁-C₄)alkyle ou forment avec l'atome d'azote auquel ils sont
 liés un hétérocycle saturé choisi parmi pyrrolidine, et pipéridine;
 Z₁ représente (C₁-C₁₂)alkylène interrompu ou prolongé éventuellement par (C₅-C₇)cycloalkyle ou phényle;
 Q₁ représente méthyle, amino, (C₁-C₄)alkoxycarbonylamo, (C₁-C₄)alkylamino, di(C₁-C₄)alkylamino, pyrroli-
 dinyle, pipéridino, morpholino, pipérazinyle, (C₁-C₄)alkyl-4 pipérazinyle, amidino, (C₁-C₄)alkylamidino, guani-
 dino, (C₁-C₄)alkylguanidino, pyridyle, imidazoly, pyrimidinyle, hydroxy, (C₁-C₇)alkoxy, (C₂-
 C₈)alkoxycarbonyle, amino(C₁-C₄)alkyl-N-(C₁-C₄)alkylamino, carbamoyle ou phényle éventuellement substi-
 tué par Cl, F, (C₁ à C₃)alkyle ou (C₁ à C₃)alkoxy;
 40 Q₂ représente H ou (C₁-C₄)alkyle;
 Q₃ représente H ou (C₁-C₄)alkyle ou Q₁ et Q₃ sont liés pour former un hétérocycle et représentent ensemble
 (C₂-C₃)alkylène tandis que Z₁ ne représente rien, sous forme d'énanthiomère pur ou de mélange d'énanthiomè-
 res en proportions quelconques,
 45 ainsi que son sel avec un acide.

Claims

- ## 50 1. Compounds of formula I



wherein

15 Ar₁ represents naphthyl, phenyl, quinolyl or isoquinolyl optionally substituted by Cl, F, (C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy, hydroxyl or (C₁₋₄)dialkylamino,

20 Ar₂ denotes phenyl or thienyl, optionally substituted by Cl, F, (C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy or hydroxyl;

25 R₁, R₂ and R'₂ independently of one another denote H, (C₁₋₄)alkyl or R₁ represents nothing and N is linked to Ar₂ and, optionally, R₂ and R'₂ form a double bond, or R₁ or R'₂ is linked to Ar₂ and denotes (C₁₋₃)alkylene;

30 R₃ and R₄, which may be identical or different, represent H, (C₁₋₄)alkyl or, together with the nitrogen atom to which they are linked, form a (C₅₋₇) saturated heterocyclic group selected from pyrrolidine, piperidine and hexahydroazepine;

35 Z₁ represents (C₁₋₁₂)alkylene optionally interrupted or prolonged by (C₅₋₇)cycloalkyl or phenyl;

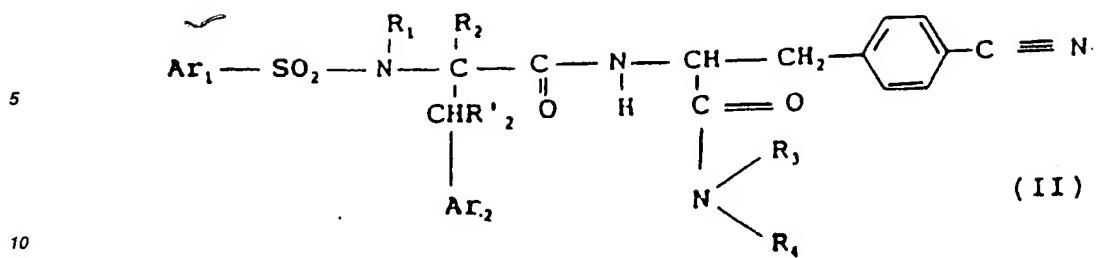
40 Q₁ denotes methyl, amino, (C₁₋₄)alkoxycarbonylamino, (C₁₋₄)alkylamino, di(C₁₋₄)alkylamino, pyrrolidinyl, piperidino, morpholino, piperazinyl, (C₁₋₄)alkyl-4-piperazinyl, amidino, (C₁₋₄)alkylamidino, guanidino, (C₁₋₄)alkylguanidino, pyridyl, imidazolyl, pyrimidinyl, indolyl, hydroxy, (C₁₋₄)alkoxy, (C₂₋₈)alkoxycarbonyl, amino (C₁₋₄)alkyl-N-(C₁₋₄)alkylamino, carbamoyl or phenyl optionally substituted by Cl, F, (C₁₋₄)alkyl, (C₁₋₄)alkoxy or hydroxyl;

45 Q₂ denotes H or (C₁₋₄)alkyl;

50 Q₃ denotes H or (C₁₋₄)alkyl or Q₁ and Q₃ are linked to form a heterocyclic group and together represent (C₂₋₃)alkylene, whereas Z₁ represents nothing, in the form of pure enantiomers or mixtures thereof in any desired proportions,

and the salts thereof with acids.

2. Compounds according to claim 1 of formula I wherein NR₃R₄ denotes pyrrolidinyl.
3. Compounds according to one of claims 1 and 2 of formula I wherein Z₁ denotes (C₄₋₉)alkylene and Q₁ comprises a nitrogen atom fixed to Z₁.
4. Compounds according to claim 3, wherein Q₁ denotes an amino, guanidino, amidino, (C₁₋₄)alkoxycarbonylamino, (C₁₋₄)alkylamino, di(C₁₋₄)alkylamino, (C₁₋₄)alkylamidino, guanidino, (C₁₋₄)alkylguanidino, amino (C₁₋₄)alkyl-N-(C₁₋₄)alkylamino.
5. Process for preparing compounds of formula I according to claim 1, characterised in that the nitrile of formula II:



wherein Ar_1 , R_1 , R_2 , Ar_2 , R'_2 , R_3 and R_4 are as defined in claim 1, in the form of a pure enantiomer or a mixture of isomers in any desired proportions, is reacted with an alcohol ROH in an acid medium to obtain an intermediate imidoester, which is reacted with the amine of formula



wherein Z_1 , Q_1 , Q_2 have the same meanings as in formula I.

25 6. Pharmaceutical composition containing a therapeutically active dose of a compound of formula I according to one of claims 1 to 3, in the form of pure enantiomers or a mixture of enantiomers or a pharmaceutically acceptable salt thereof combined with at least one excipient.

7. Compounds according to claim 1 of formula I wherein

30 Ar_1 represents naphthyl or phenyl optionally substituted by Cl, F, (C_{1-3})alkyl or (C_{1-3})alkoxy;

Ar_2 denotes phenyl optionally substituted by Cl, F, (C_{1-3})alkyl or (C_{1-3})alkoxy;

35 R_1 , R_2 and R'_2 independently of one another denote H, (C_{1-4})alkyl or R_1 represents nothing and N is linked to Ar_2 and, optionally, R_2 and R'_2 form a double bond, or R_1 or R_2 is linked to Ar_2 and denotes (C_{1-2})alkylene;

40 R_3 and R_4 , which may be identical or different, represent H, (C_{1-4})alkyl or, together with the nitrogen atom to which they are linked, form a saturated heterocyclic group selected from pyrrolidine and piperidine;

45 Z_1 represents (C_{1-12})alkylene optionally interrupted or prolonged by (C_{5-7})cycloalkyl or phenyl;

Q_1 denotes methyl, amino, (C_{1-4})alkoxycarbonylamino, (C_{1-4})alkylamino, di(C_{1-4})alkylamino, pyrrolidinyl, piperidino, morpholino, piperazinyl, (C_{1-4})alkyl-4-piperazinyl, amidino, (C_{1-4})alkylamidino, guanidino, (C_{1-4})alkyl-guanidino, pyridyl, imidazolyl, pyrimidinyl, hydroxy, (C_{1-7})alkoxy, (C_{2-8})alkoxycarbonyl, amino (C_{1-4})alkyl-N-(C_{1-4})alkylamino, carbamoyl or phenyl optionally substituted by Cl, F, (C_{1-3})alkyl or (C_{1-3})alkoxy;

Q_2 denotes H or (C_{1-4})alkyl;

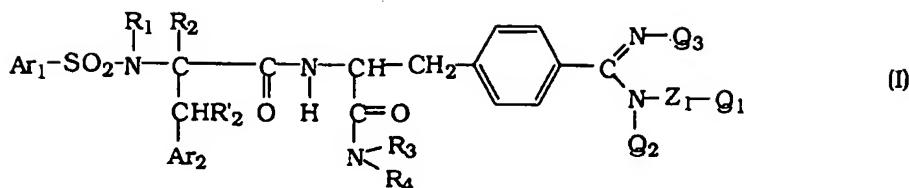
50 Q_3 denotes H or (C_{1-4}) alkyl or Q_1 and Q_3 are linked to form a heterocyclic group and together represent (C_{2-3})alkylene, whereas Z_1 represents nothing, in the form of pure enantiomers or a mixture thereof in any desired proportions,

and the salt thereof with an acid.

55

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



10

in der

Ar₁ Naphthyl, Phenyl, Chinolyl oder Isochinolyl darstellt, die gegebenenfalls durch Cl, F, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Hydroxy oder (C₁-C₄)-Dialkylamino substituiert sind;

15 Ar₂ Phenyl oder Thienyl darstellt, die gegebenenfalls durch Cl, F, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Hydroxy substituiert sind;

R₁, R₂ und R'₂ unabhängig voneinander H, (C₁-C₄)-Alkyl darstellen oder R₁ nichts bedeutet und N an Ar₂ gebunden ist, und gegebenenfalls R₂ und R'₂ eine Doppelbindung bilden, oder R₁ oder R₂ an Ar₂ gebunden sind und (C₁-C₃)-Alkylen bedeuten;

20 R₃ und R₄, die gleichartig oder verschieden sind, H, (C₁-C₄)-Alkyl darstellen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten (C₅-C₇)-Heterocyclus darstellen, ausgewählt aus Pyrrolidin, Piperidin und Hexahydroazepin;

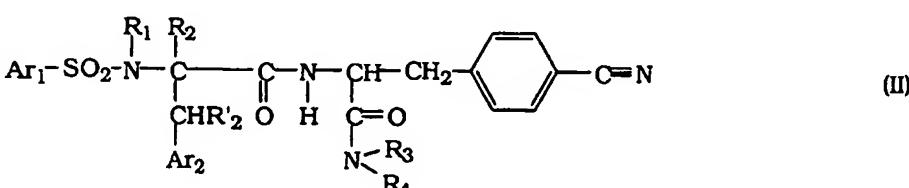
Z₁ (C₁-C₁₂)-Alkylen darstellt, welches gegebenenfalls durch (C₅-C₇)-Cycloalkyl oder Phenyl unterbrochen oder verlängert ist;

25 Q₁ Methyl, Amino, (C₁-C₄)-Alkoxy carbonylamino, (C₁-C₄)-Alkylamino, Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Pyrrolidinyl, Piperidino, Morpholino, Piperazinyl, (C₁-C₄)-Alkyl-4-piperazinyl, Amidino, (C₁-C₄)-Alkylamidino, Guanidino, (C₁-C₄)-Alkylguanidino, Pyridyl, Imidazolyl, Pyrimidinyl, Indolyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₂-C₈)-Alkoxy carbonyl, Amino-(C₁-C₄)-alkyl-N-(C₁-C₄)-alkylamino, Carbamoyl oder Phenyl, welches gegebenenfalls durch Cl, F, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Hydroxy substituiert ist, bedeutet;

30 Q₂ H oder (C₁-C₄)-Alkyl darstellt;

Q₃ H oder (C₁-C₄)-Alkyl darstellt oder Q₁ und Q₃ verbunden sind unter Bildung eines Heterocyclus und gemeinsam (C₂-C₃)-Alkylen darstellen, während Z₁ nichts bedeutet, in Form der reinen Enantiomeren oder deren Mischungen in beliebigen Verhältnissen, sowie deren Salze mit Säuren.

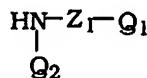
- 35 2. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, in der NR₃R₄ Pyrrolidinyl bedeutet.
3. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 und 2 der Formel I, in der Z₁ C₄-C₉-Alkylen darstellt und Q₁ ein an Z₁ gebundenes Stickstoffatom trägt.
- 40 4. Verbindungen nach Anspruch 3, in denen Q₁ eine Aminogruppe, Guanidinogruppe, Amidinogruppe, (C₁-C₄)-Alkoxy carbonylamino gruppe, (C₁-C₄)-Alkylaminogruppe, Di-(C₁-C₄)-alkylaminogruppe, (C₁-C₄)-Alkylamidinogruppe, Guanidinogruppe, (C₁-C₄)-Alkylguanidinogruppe oder Amino-(C₁-C₄)-alkyl-N-(C₁-C₄)-alkylaminogruppe bedeutet.
- 45 5. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man das Nitril der Formel II:



55

in der Ar₁, R₁, R₂, Ar₂, R'₂, R₃ und R₄ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, in Form des reinen Enantiomeren oder einer Mischung der Isomeren in beliebigen Verhältnissen mit einem Alkohol ROH in saurem

Medium umsetzt zur Bildung eines Imidoester-Zwischenprodukts, welches man mit dem Amin der Formel



in der Z_1 , Q_1 und Q_2 die bezüglich der Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, umsetzt.

- 10 6. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend eine therapeutisch wirksame Dosis einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in Form der reinen Enantiomeren oder einer Enantiomerenmischung oder deren pharmazeutisch annehmbarer Salze in Kombination mit mindestens einem Trägermaterial.

- 15 7. Verbindung nach Anspruch 1 der Formel I, in der

Ar_1 Naphthyl oder Phenyl darstellt, die gegebenenfalls durch Cl, F, ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$)-Alkyl oder ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$)-Alkoxy substituiert sind;

20 Ar_2 Phenyl darstellt, welches gegebenenfalls durch Cl, F, ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$)-Alkyl oder ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$)-Alkoxy substituiert sind;

R_1 , R_2 und R'_2 unabhängig voneinander H oder ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)-Alkyl bedeuten oder R_1 nichts darstellt und N an Ar_2 gebunden ist, und gegebenenfalls R_2 und R'_2 eine Doppelbindung bilden,

oder R_1 oder R_2 an Ar_2 gebunden sind und ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$)-Alkylen darstellen;

25 R_3 und R_4 , die gleichartig oder verschieden sind, H, ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)-Alkyl darstellen oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten Heterocyclus ausgewählt aus Pyrrolidin und Piperidin bilden;

30 Z_1 ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_{12}$)-Alkylen darstellt, das gegebenenfalls durch ($\text{C}_5\text{-}\text{C}_7$)-Cycloalkyl oder Phenyl unterbrochen oder verlängert ist;

35 Q_1 Methyl, Amino, ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)-Alkoxy carbonylamino, ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)-Alkylamino, Di-($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)-alkylamino, Pyrrolidiny, Piperidino, Morpholino, Piperazinyl, ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)-Alkyl-4-piperazinyl, Amidino, ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)-Alkylamidino, Guanidino, ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)-Alkylguanidino, Pyridyl, Imidazolyl, Pyrimidinyl, Hydroxy, ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_7$)-Alkoxy, ($\text{C}_2\text{-}\text{C}_8$)-Alkoxy carbonyl, Amino-($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)-alkyl-N-($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)-alkylamino, Carbamoyl oder Phenyl, das gegebenenfalls durch Cl, F, ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$)-Alkyl oder ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$)-Alkoxy substituiert ist, bedeutet;

Q_2 H oder ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)-Alkyl darstellt;

40 Q_3 H oder ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$)-Alkyl darstellt oder Q_1 und Q_3 verbunden sind unter Bildung eines Heterocyclus und gemeinsam ($\text{C}_2\text{-}\text{C}_3$)-Alkylen darstellen, während Z_1 nichts bedeutet, in Form des reinen Enantiomeren oder einer Mischungen von Enantiomeren in beliebigen Verhältnissen sowie deren Salze mit einer Säure.

45

50

55